

PCT

ORGANISATION MONDIALE
BREVETS



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DE

WO 9602226A1

(51) Classification internationale des brevets ⁶ :

A61K 7/06, 7/48, 7/04, 31/44 // (A61K
31/44, 31:165)

A.

(43) Date de publication internationale: 1er février 1996 (01.02.96)

(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR95/00974

(22) Date de dépôt international: 20 juillet 1995 (20.07.95)

(30) Données relatives à la priorité:
94/08980 20 juillet 1994 (20.07.94) FR

(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): PIERRE
FABRE Dermo-Cosmétique [FR/FR]; 45, place Abel-
Gance, F-92100 Boulogne (FR).

(72) Inventeurs; et
(75) Inventeurs/Déposants (US seulement): LAGARDE, Isabelle
[FR/FR]; 2, résidence Les Chaumes, F-31520 Ramonville-
Saint-Agne (FR). COUTELLE, Valérie [FR/FR]; 23, rue
Bonamy, F-31500 Toulouse (FR). NAVARRO, Roger
[FR/FR]; Riveneuve-du-Crieu, F-09100 Pamiers (FR).
JEANJEAN, Michel [FR/FR]; 17, chemin du Moulin,
F-31320 Castanet-Tolosan (FR). GOORIS, Eric [FR/FR];
1, rue Verte-Vallée, F-31450 Pompertuzat (FR).

(74) Mandataire: WARCOIN, Jacques; Cabinet Regimbeau, 26,
avenue Kléber, F-75116 Paris (FR).

(81) Etats désignés: AU, CA, JP, NZ, US, brevet européen (AT,
BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, SE).

Publiée

Avec rapport de recherche internationale.
Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des
revendications, sera republiée si de telles modifications sont
reçues.

(54) Title: NOVEL COMBINATION PRODUCT COMPRISING AN ANTIFUNGAL AGENT AND CROTAMITON AS AN ANTIFUN-
GAL ACTIVITY ENHANCER AND DERMATOLOGICAL OR COSMETIC COMPOSITIONS COMPRISING SAME

(54) Titre: NOUVEAU PRODUIT DE COMBINAISON COMPRENANT UN AGENT ANTIFONGIQUE ET DU CROTAMITON
COMME POTENTIALISATEUR DE L'ACTIVITE DE L'AGENT ANTIFONGIQUE, ET COMPOSITIONS DERMA-
TOLOGIQUES ET/OU COSMETIQUES LE COMPRENANT

(57) Abstract

Novel combination product comprising an association of, firstly, an anti-fungal agent selected from the 1-hydroxy-2-pyridones such as ciclopirox or octopirox and the physiological acceptable salts thereof and, secondly, crotamiton as an antifungal agent activity enhancer. The present invention also concerns a dermatological or cosmetic composition comprising this combination product and at least one pharmaceutically acceptable excipient.

(57) Abrégé

La présente invention concerne un nouveau produit de combinaison consistant en l'association d'une part en un agent antifongique sélectionné parmi les 1-hydroxy-2-pyridones telles que le ciclopirox ou l'octopirox et leur sels physiologiquement acceptables, et d'autre part, du crotamiton, comme potentialisateur de l'activité de l'agent antifongique. La présente invention concerne également une composition dermatologique et/ou cosmétique comprenant ledit produit de combinaison et au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	GB	Royaume-Uni	MR	Mauritanie
AU	Australie	GE	Géorgie	MW	Malawi
BB	Barbade	GN	Guinée	NE	Niger
BE	Belgique	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BF	Burkina Faso	HU	Hongrie	NO	Norvège
BG	Bulgarie	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BJ	Bénin	IT	Italie	PL	Pologne
BR	Brazil	JP	Japon	PT	Portugal
BY	Bélarus	KE	Kenya	RO	Roumanie
CA	Canada	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CF	République centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CG	Congo	KR	République de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KZ	Kazakhstan	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LJ	Liechtenstein	SK	Slovaquie
CM	Cameroon	LK	Sri Lanka	SN	Sénégal
CN	Chine	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	LV	Lettonie	TG	Togo
CZ	République tchèque	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DE	Allemagne	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
DK	Danemark	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	US	Etats-Unis d'Amérique
FI	Finlande	MN	Mongolie	UZ	Ouzbékistan
FR	France			VN	Viet Nam
GA	Gabon				

"Nouveau produit de combinaison comprenant un agent antifongique et du crotamiton comme potentialisateur de l'activité de l'agent antifongique, et compositions dermatologiques et/ou cosmétiques le comprenant"

5 La présente invention se rapporte à de nouvelles compositions utiles en dermatologie et/ou cosmétologie présentant une activité antifongique améliorée.

Le traitement des infections fongiques cutanées est assez limité par manque de thérapeutiques. Les problèmes associés à ces pathologies, effets secondaires, absence de réponse au traitement ou développement de la résistance des germes, sont une
10 réalité du terrain.

Parmi les affections cutanées provoquées par des champignons, on distingue celles dues aux levures et celles dues aux dermatophytes.

Les infections cutanées provoquées par les levures *Pityrosporum* ou *Candida* sont en recrudescence notamment du fait de l'augmentation des allergies cutanées et de celui du nombre de patients présentant un syndrome d'immuno-
15 déficience acquise.

En effet, les levures lipophiles *Pityrosporum orbiculare* et *Pityrosporum ovale* sont présentes en tant que saprophytes de la peau, mais lorsqu'elles se transforment sous leur forme active d'hyphe connue sous le nom de *Malassezia furfur*,
20 on aboutit au pityriasis versicolor. Cette éruption très commune chez les jeunes adultes, se présente sous forme de petites surfaces circulaires avec desquamations blanches, rosées ou marrons. Les lésions se produisent au niveau du tronc, sur la partie proximale des bras ou des jambes et peuvent converger. La bonne implantation du germe est confirmée lorsqu'on assiste à une dépigmentation de la peau. Ceci est dû à
25 la production d'un acide dicarboxylique, par la levure, qui résulte de l'inhibition de la tyrosinase. Cet effet, contraire à la synthèse de la mélanine, est inesthétique et constitue une des premières indications cliniques chez le patient, la colonisation cutanée par ce germe étant indolore.

Lors des traitements, il est essentiel que toutes les zones infestées soient
30 incluses afin de s'assurer que le problème est éradiqué. Les patients soumis à une corticothérapie orale ou bien immunocompromis, peuvent développer une infestation massive. Lorsqu'une détection clinique n'est pas réalisée et que les stéroïdes topiques sont prescrits, une éruption accélérée peut être développée.

L'intérêt pour la dermatite séborrhéique a été relancé depuis la venue sur
35 le marché du Kétoconazole, afin de traiter par voie orale et topique, les composantes

inflammatoires de cette affection provoquée aussi par *Pityrosporum*. Ceci a mené à la reconnaissance d'une maladie écartée au départ mais reconnue maintenant comme le pityrosporum folliculitis. Sa manifestation principale est une folliculite du tronc de patients jeunes et moyennement âgés, et est fréquemment associée à la dermatite séborrhéique.

Cette dernière se manifeste sous forme d'éruptions avec des desquamations grisâtres du cuir chevelu, des oreilles, des plis inguinaux, du tronc et du dos.

Les desquamations au niveau des plis des paupières et des narines, sont aussi une manifestation de l'atteinte par cette levure.

Il est probable que de très nombreux facteurs externes jouent un rôle en altérant les effets saprophytes de *Pityrosporum* dans le pityriasis versicolor et la dermatite séborrhéique, ce qui induit la modification du comportement cutané de la levure.

Les autres pathologies à levures sont les candidoses superficielles cutanéomuqueuses. *Candida albicans* est l'agent pathogène le plus souvent retrouvé mais d'autres espèces peuvent aussi être présentes.

Comme les espèces de *Candida* se multiplient aisément dans une atmosphère chaude et humide, les candidoses superficielles siègent au niveau des plis axillaires ou adjacents aux orifices corporels. Des plaques érythémateuses et humides sont visibles et peuvent donner lieu à des pustules aux margelles des lésions. Bien entendu, des facteurs favorisant, tels que le traitement par antibiotique à large spectre, les stéroïdes systémiques et autres molécules immunosuppressives, favorisent l'émergence de candidoses bucco-digestives.

Certains diabètes, l'hypoparathyroïdisme peuvent avoir comme conséquence des paronychies chroniques et nécessiter un traitement topique complémentaire.

Enfin, dans le cas d'immunité déficiente, on assiste à une réaction granulomateuse comme dans les cas de candidose digestive. Lorsque les malades sont sévèrement immunocompromis, on assiste à une dissémination à la fois systémique et cutanée de la levure.

Mis à part les effets irritants cités, une réponse immunologique a été décrite avec ces levures. Elle est d'ordre humoral et cellulaire. De hauts taux d'anticorps sériques anti-pityrosporum lors de pellicules, ont été démontrés.

De plus, la dermatite séborrhéique est plus commune chez des patients présentant un terrain atopique, dermatite atopique cervico-céphalique, avec présence

d'Ig E spécifiques antipityrosporum orbiculaire dont le taux est hautement corrélé avec la sévérité de la maladie. En ce qui concerne les dermatophytoses, nous pouvons citer le pied d'athlète, les teignes ainsi que toutes les onychomycoses.

Face à l'ensemble de ces pathologies, peu de thérapeutiques sont réellement
5 efficaces.

Les imidazolés nécessitent au minimum trois semaines d'un régime bi-quotidien, les lésions cutanées étant souvent très étendues, et le patient manque souvent de produit afin de traiter l'ensemble des lésions corporelles (visibles notamment en lumière de Wood par présence d'une couleur jaune clair). L'utilisation du shampooing
10 au kétaconazole a bien été évoquée pour améliorer l'application mais le patient peut manquer son traitement lorsqu'une grande surface du dos est impliquée. De plus, les imidazolés sont fongostatiques et la probabilité de résistance est donc élevée.

Les autres traitements locaux tels que les shampooings à base de pyrithione de zinc, de sulfure de sélénium ou de coaltar, montrent que la rémission n'est pas
15 complète après environ un mois de traitement.

Il existe donc un réel besoin pour un produit antifongique qui aurait différentes qualités telles que l'efficacité, la rapidité d'action et présentant une excellente tolérance cutanée.

La présente invention concerne donc un nouveau produit de combinaison,
20 dont l'association synergique présente une activité antifongique améliorée, actif sur des souches généralement résistantes aux antifongiques usuels, notamment aux imidazolés comme l'éconazole.

La présente invention concerne également une composition dermatologique et/ou cosmétique comprenant ladite association synergique de produits.

La synergie peut être mise en évidence par le calcul des Fic Index
25 (Fractional inhibitory Concentration Index) ou FFC d'un produit A qui se définit comme suit :

$$\text{FFCA} = \frac{\text{CMF du produit en association}}{\text{CMF du produit A seul}}$$

30

CMF définissant la concentration minimale de fongicide pour laquelle on obtient une diminution de 4.Log 10 de l'inoculumensemencé en 5 minutes de contact à
35 20°C.

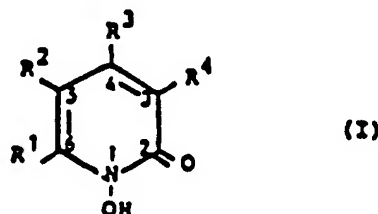
L'association de deux antifongiques A et B est synergique si la somme des FFC (ou FFC Index) (FFCA + FFCB) est inférieure ou égale à 0,75.

Plus la valeur FFC Index est faible, plus la synergie est importante.

On considère qu'il y a simple additivité pour des valeurs d'Index comprises
5 entre 0,75 et 1,1 et indifférence dans l'intervalle compris entre 1,1 et 2. Au-delà, l'association est considérée comme antagoniste.

Le nouveau produit selon l'invention consiste d'une part en un agent antifongique sélectionné parmi les 1-hydroxy-2-pyridones de formule générale I

10



15

dans laquelle R₁ représente un reste hydrocarboné saturé ayant de 6 à 9 atomes de carbone,

l'un des restes R₂ et R₄ représente un atome d'hydrogène et l'autre représente un atome d'hydrogène ou le groupe méthyle ou éthyle, et

20 R₃ représente un reste alkyle ayant 1 ou 2 atomes de carbone,

et leurs sels physiologiquement acceptables,

et d'autre part, du crotamiton, comme potentialisateur de l'activité antifongique de la 1-hydroxy-2-pyridone.

La composition dermatologique et/ou cosmétique selon l'invention contient
25 pour sa part une association synergique de la 1-hydroxy-2-pyridone de formule générale I, telle que définie ci-dessus, et du crotamiton, avec au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

Par saturé, on entendra un reste hydrocarboné ne contenant pas de liaisons multiples aliphatiques, telles que des liaisons éthyléniques ou acétyléniques.

30 De préférence, R₁ est un reste alkyle ou cycloalkyle, et dans ce cas un reste cyclohexyle qui peut être lié au noyau pyridone par un alkylène, ou encore être substitué par un groupe alkyle.

R₁ peut également représenter un radical aromatique ou un radical aromatique lié au noyau pyridone par un reste alkylène.

Le radical aromatique est avantageusement un groupe phényle, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyles.

Parmi les composés de formule générale I utiles selon la présente invention, on citera en particulier la 1-hydroxy-4-méthyl-6-n-hexyl-, -6-iso-hexyl-, -6-n-heptyl- ou -6-iso-heptyl-2-pyridone, la 1-hydroxy-4-méthyl-6-octoyl- ou -6-iso-octyl-2-pyridone, en particulier sous forme de 1-hydroxy-4-méthyl-6-(2,4,4-triméthylpentyl)-hydroxy-4-méthyl-6-cyclohexyl-2-pyridone, la 1-hydroxy-4-méthyl-6-cyclohexylméthyl- ou -6-cyclohexyléthyl-2-pyridone, le reste cyclohexyle pouvant dans chaque cas porter encore un radical méthyle, la 1-hydroxy-4-méthyl-6-(2-bicyclo[2.2.1]heptyl)-2-pyridone, la 1-hydroxy-3,4-diméthyl-6-benzyl- ou -6-diméthylbenzyl-2-pyridone et la 1-hydroxy-4-méthyl-6-(β -phényl-éthyl)-2-pyridone.

D'une manière préférentielle, la 1-hydroxy-2-pyridone est du ciclopirox (R_1 =cyclohexyl, $R_2=R_4$ =H et R_3 =CH₃) ou de l'octopirox (R_1 =2,4,4-triméthylpentyl, $R_2=R_4$ =H et R_3 =CH₃) ainsi que leurs sels physiologiquement acceptables, notamment leur sel d'éthanolamine.

L'intérêt des 1-hydroxy-2-pyridones réside dans leur action, au niveau du métabolisme protéique des levures ; c'est-à-dire après avoir pénétré dans la cellule et non au niveau de la synthèse de l'ergostérol, comme les imidazolés qui agissent au niveau pariétal.

Le crotamiton, ou N-éthyl-N-O-tolylcrotonamide a pour sa part été décrit comme scabicide, antiprurigineux et comme antifongique.

D'une manière avantageuse, le rapport pondéral 1-hydroxy-2-pyridone/crotamiton dans le produit de combinaison selon l'invention est compris entre 4/1 et 1/4, de préférence voisin de 1.

Les constituants du nouveau produit de combinaison selon l'invention sont destinés à être employés simultanément.

Toutefois, ils pourront également être employés en association séparément ou encore décalés dans le temps.

Un même rapport pondéral préférentiel entre la 1-hydroxy-2-pyridone de formule I, telle que définie ci-dessus et le crotamiton, sera recherché dans les compositions dermatologiques et/ou cosmétiques selon l'invention.

Selon cet aspect de la présente invention, l'association synergique telle que définie plus haut sera présente dans la composition à une teneur comprise entre 0,5 et 4 % en poids.

Les compositions sont de préférence sous la forme de shampooing, de lotion ou encore de solution aérosol.

Les exemples qui suivent sont destinés à illustrer l'invention, sans aucunement en limiter la portée.

5 Dans ces exemples, on se référera aux tableaux en annexe qui résument l'activité fongicide des produits seuls et associés sur *Pityrosporum ovale* sauvage résistant à l'éconazole, et *Candida albicans* ATCC 9021.

EXEMPLE 1 : Association ciclopiroxolamine/crotamiton

10

Des souches de *Malassezia furfur* (*Pityrosporum ovale*) ont été testées pour leur sensibilité vis-à-vis des principes actifs seuls ou bien en association selon l'invention.

15 Les souches sont issues du Laboratoire de Parasitologie du Centre Hospitalier Régional de Rangueil de TOULOUSE (France) et une souche est éconazole résistante (éco-R). Elles ont été cultivées lors des essais sur milieu Dixon solide.

La technique utilisée est originale car elle utilise à la fois le principe de la technique de l'échiquier et celui de la norme Afnor par filtration sur membrane relative à la fongicidie avec un temps de contact germe-molécules de 5 minutes.

20 C'est une macro-méthode qui a donc été réalisée ici avec validations à chaque essai du témoin solvant des molécules (Tween® 20 %, éthanol 17 % dans l'eau distillée).

Ce solvant inhibe légèrement l'activité de la ciclopiroxolamine, et il faut donc s'attendre à de meilleurs résultats en pratique. Les autres témoins sont celui de la vigueur de la souche et de l'efficacité des produits seuls, soit :

25

- ciclopiroxolamine 4 %
- crotamiton 4 %

30 Le tableau 1 représente les moyennes géométriques de la réduction logarithmique sur deux *Pityrosporum ovale* sauvages dont une éco-R, le nombre d'essais ainsi que le pourcentage d'efficacité.

La norme Afnor considère qu'il y a fongicidie pour une réduction de 4 Log 10 de l'inoculum après 15 minutes de contact.

Nous avons donc ici en cinq minutes de contact 100 % d'activité pour :

- Crotamit n 4 % (produit utilisé seul)

35

7

- Crotamiton 2 %)
-) (association synergique)
- Ciclopiroxolamine 2 %)

5 et 50% d'activité pour

- Ciclopiroxolamine 4 % (produit utilisé seul)

10 Pour des raisons techniques de solubilisation de la molécule, nous avons considéré que les concentrations supérieures en ciclopiroxolamine tendraient vers les 100 % d'activité à environ 6 % de ciclopiroxolamine. Le FFC Index est donc inférieur à 0,7.

Le pH de l'ensemble de ces études se situe autour de 8.

15 **EXEMPLE 2 : Association octopiroxolamine/crotamiton**

L'association de l'octopirox avec le crotamiton a été testé selon la méthodologie de l'exemple 1 sur une souche *Pityrosporum ovale* éco-R et *C. albicans* ATCC 9021.

20 Le tableau 2 représente les résultats obtenus sur *P. ovale* éco-R après cinq minutes de contact pour l'association :

- crotamiton 1 % - octopirox 1 % pour lequel nous avons 100 % d'efficacité
- alors que les produits seuls à double ou quadruple concentrations sont moins actifs.

25 En effet, le crotamiton à 4 % donne une efficacité de 84 % et l'octopirox à 2 %, une efficacité de 45 %.

Nous voyons donc que le rapport des concentrations nous donne un FFC Index inférieur à 0,75.

Le même solvant a été utilisé et validé à chaque essai comme le spécifie la norme Afnor.

30 Ces Résultats ont été confirmés sur une levure de référence Afnor (*C.albicans* ATCC 9021). Les résultats sont reportés dans le tableau 3.

Les essais de l'exemple 2 ont été réalisés avec un pH plus basique = 9.

TABLEAU 1

Produits concentra- tions (%) (m/v)	CPO(4)	CPO(2)	CPO(2) Crota (0,5)	CPO(2) Crota (1)	CPO(2) Crota (2)	Crota (1)	Crota (2)	Crota (4)
Mg	2,05	0,43	1,11	2,90	4,09	0,03	0,77	3,77
n	7	7	3	7	3	7	7	3
% activité	50%	10%	25%	75%	100%	1%	20%	100%

CPO : ciclopirox olamine

Crota : crolamiton

Mg : moyenne géométrique du Log 10 de la réduction du nombre de germes

n : nombre d'essais indépendants

On voit une synergie pour CPO 2% / Crota 2% : les produits seuls, à double concentration CPO 4% ou Crota 4%, sont moins actifs que les produits associés moins concentrés.

TABLEAU 2

Produits (%)	Octo (2)	Octo (1) Crota (1)	Crota (2)	Crota (4)
Mg	1,85	4,07	1,59	3,26
n	2	2	2	2
%activité	45%	100%	40%	83%

Octo : octopirox

TABLEAU 3

Produits (%)	Octo (2)	Octo (1)	Octo (1) Crota (1)	Octo (0,5) Crota (1)	Octo (0,5) Crota (1)	Crota (2)	Crota (4)
Mg	3,18	0,36	4,94	0,57	2,54	2,43	4,95
n	3	3	3	2	3	3	3
%activité	60%	7%	100%	10%	50%	50%	100%

EXEMPLE 4 : Shampoing

	Octopiroxolamine)	
	ou) 0,5 à 2 %	
5	Ciclopiroxolamine)	
	Crotamiton	0,5 à 2 %	
	Décylglucoside (sol. 55 %)	10 g	
	Disodium cocoamphodiacetate (Sol. 38 %)	15 g	
	Cocamidopropyl bétaine (Sol. 30 %)		
10	Cocamide MEA	5 g	
	Propylèneglycol	2,5 g	
	Parfum, colorant		
	Agent complexant		
	Eau déminéralisée	QSP	100 ml
15	pH ajusté entre 7 et 9		

EXEMPLE 5 : Shampoing

20	Octopiroxolamine)	
	ou) 0,5 à 2 %	
	Ciclopiroxolamine)	
	Crotamiton	0,5 à 2 %	
	Laurylpolyglucose (sol. 50 %)	10 g	
25	Disodium cocoamphodiproponate (Sol. 40 %)	8 g	
	Polysorbate 20	1 à 3 g	
	Hydrogenated talloweth 60		
	Myristyl glycol	2 à 3 g	
	N-hydroxytehyhl-acétamide (Sol. 70 %)	0,5-1,5 %	
30	Parfum complexant		
	Agent opacifiant		
	Eau déminéralisée	QSP	100 ml
	pH ajusté entre 7 et 9		

EXEMPLE 6 : Shampoing

	Octopiroxolamine)
	ou) 0,5 à 2 %
5	Ciclopiroxolamine)
	Crotamiton	0,5 à 2 %
	Décylglucoside (sol. 55 %)	6 g
	Disodium cocoamphodiacetate (Sol. 38 %)	
	Cocamidopropyl diméthylamino Hydroxypropyl	
10	Hydrolyse collagène (Sol. 30 %) 7 g	
	Cocamide DEA	3 à 5 g
	Glycérine	2 g
	Parfum, colorant	
	Eau déminéralisée	QSP 100 ml
15	pH ajusté entre 7 et 9	

EXEMPLE 7 : Shampoing

	Ciclopiroxolamine ou octopiroxolamine)
20) 0,5 à 2 %
	Crotamiton)
	Alkyl éther sulfate de triéthanolamide	
	(Sol. à 30 %)	20 à 50 %
	Dihydroxyéthanolamide d'acides gras	
25	de Coprah	
	Ethylène diamine disodique	0,15 %
	Chlorure de sodium (qs viscosité)	1 %
	Parfum	
	Eau purifiée	QSP 100 g
30		

Il est important de s'assurer que le pH de ces shampoings soit ajusté aux environs de 7-9 pour des raisons d'efficacité et de meilleure solubilisation des actifs. Il est bien évident que ces formules ne sont pas limitatives et qu'il est important de privilégier la compatibilité des tensio-actifs avec l'association 1-hydroxy-2-pyridone/crotamiton selon l'invention.

EXEMPLE 8 : Lotion capillaire

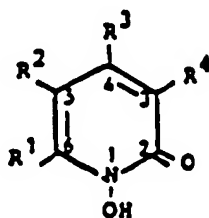
	Octopiroxolamine)
	ou) 0,5 à 2 %
5	Ciclopiroxolamine)
	Crotamiton	0,5 à 2 %
	Chlorure de laurylpyridinium	0,01 à 0,100
	Diméthicone copolyol	0,10 à 0,50 %
	Parfum	QS
10	Mélange eau-alcool 30 % à 60 % Vol.	QSP 100 ml

EXEMPLE 9 : Solution aérosol

	Octopiroxolamine)
15	ou) 0,5 à 2 %
	Ciclopiroxolamine)
	Crotamiton	0,5 à 2 %
	Cyclométhicone	1 à 5 %
	Méthylol	30 ml
20	N-hydroxyéthylacetamide 70 %	1 à 5 %
	Alcool éthylique	50 ml
	Eau déminéralisée	QSP 100 ml
Azote QSP 9 bars pour pressurisation en boîtier aérosol.		

REVENDICATIONS

1. Produit de combinaison caractérisé en ce qu'il consiste en l'association d'une part en un agent antifongique sélectionné parmi les 1-hydroxy-2-pyridones de
5 formule générale I :



10

- dans laquelle R_1 représente un reste hydrocarboné saturé ayant de 6 à 9 atomes
15 de carbone,
l'un des restes R_2 et R_4 représente un atome d'hydrogène et l'autre représente un
atome d'hydrogène ou le groupe méthyle ou éthyle, et R_3 représente un reste
alkyle ayant 1 ou 2 atomes de carbone,
et leurs sels physiologiquement acceptables,
20 et d'autre part, du crotamiton, comme potentialisateur de l'activité de l'agent
anti-fongique.

2. Produit selon la revendication 1, caractérisé en ce que dans la formule
générale I, R_1 est un reste alkyle ou cycloalkyle,
ledit cycloalkyle pouvant être lié au noyau pyridone par un alkylène, ou encore
25 substitué par un groupe alkyle.

3. Produit selon la revendication 1, caractérisé en ce que dans la formule
générale I, R_1 est un radical aromatique, éventuellement substitué par un ou plusieurs
groupes alkyles, qui peut être lié au noyau pyridone par un reste alkylène.

4. Produit selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'agent anti-
30 fongique de formule générale I est du ciclopirox ou de l'octopirox, ainsi que leurs sels
physiologiquement acceptables, notamment leur sel d'éthanolamine.

5. Produit selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que le
rapport pondéral 1-hydroxy-2-pyridone/crotamiton est compris entre 4/1 et 1/4,
de préférence voisin de 1.

6. Produit contenant un agent antifongique sélectionné parmi les 1-hydroxy-2-pyridones de formule générale I, telles que définies dans les revendications 1 à 4, et du crotamiton, comme produit de combinaison pour une utilisation simultanée, séparée ou étalée dans le temps pour le traitement des infections fongiques cutanées.
7. Composition dermatologique et/ou cosmétique caractérisée en ce qu'elle contient l'association synergique d'une 1-hydroxy-2-pyridone et de crotamiton, telle que définie dans les revendications 1 à 5, et au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.
8. Composition selon la revendication 7, caractérisée en ce qu'elle contient entre 0,5 et 4 % en poids de l'association synergique.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 95/00974

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K7/06 A61K7/48 A61K7/04 A61K31/44
//(A61K31/44,31:165)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	POSTGRADUATE MEDICINE, vol. 91, no. 2, 1 February 1992 pages 239-252, M. S. COHN 'Superficial fungal infections' see the whole document ---	1-8
Y	DATABASE EMBASE (HOST STN) ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL AN=94239351, U. SCHRODER 'Hauterkrankungen durch Bakterien und Protozoen bei HIV-Infizierten.' see abstract & ALLERGOLOGIE, vol. 17, no. 7, 1994 pages 303-308, ---	1-8

-/--

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

A document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 November 1995

Date of mailing of the international search report

0 4. 01. 96

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Sierra Gonzalez, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 95/00974

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP,A,0 070 525 (TOKO YAKUHIN INDUSTRIY CO., LTD) 26 January 1983 see the whole document ---	1-8
A	FR,A,2 618 072 (L'OREAL) 20 January 1989 see the whole document ---	1-8
A	EP,A,0 566 495 (PIERRE FABRE SANTE) 20 October 1993 see the whole document -----	1-8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Internat Application No

PCT/FR 95/00974

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0070525	26-01-83	JP-B- 1031485	26-06-89
		JP-C- 1547537	28-02-90
		JP-A- 58015909	29-01-83
		CA-A- 1174601	18-09-84
FR-A-2618072	20-01-89	LU-A- 86945	08-03-89
		BE-A- 1002690	07-05-91
		CH-A- 674930	15-08-90
		GB-A, B 2208149	08-03-89
EP-A-0566495	20-10-93	FR-A- 2690048	22-10-93
		OA-A- 9876	15-09-94
		US-A- 5441980	15-08-95

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No
PCT/FR 95/00974

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE CIB 6 A61K7/06 A61K7/48 A61K7/04 A61K31/44 //(A61K31/44, 31:165)		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 6 A61K		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	POSTGRADUATE MEDICINE, vol. 91, no. 2, 1 Février 1992 pages 239-252, M. S. COHN 'Superficial fungal infections' voir le document en entier ---	1-8
Y	DATABASE EMBASE (HOST STN) ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL AN=94239351, U. SCHRODER 'Hauterkrankungen durch Bakterien und Protozoen bei HIV-Infizierten.' voir abrégé & ALLERGOLOGIE, vol. 17, no. 7, 1994 pages 303-308, --- <div style="text-align: center;">-/-</div>	1-8
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents <input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe </div>		
<div style="display: flex;"> <div style="flex: 1;"> <p>* Catégories spéciales de documents cités:</p> <p>* 'A' document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>* 'E' document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>* 'L' document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>* 'O' document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>* 'P' document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> </div> <div style="flex: 1;"> <p>* 'T' document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie construisant la base de l'invention</p> <p>* 'X' document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément</p> <p>* 'Y' document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier</p> <p>* 'Z' document qui fait partie de la même famille de brevets</p> </div> </div>		
1 Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée <div style="text-align: center;">24 Novembre 1995</div>	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale <div style="text-align: center;">04.01.96</div>	
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tél. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+ 31-70) 340-3016		
Fonctionnaire autorisé <div style="text-align: center;">Sierra Gonzalez, M</div>		

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No
PCT/FR 95/00974

C.(raw) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	EP,A,0 070 525 (TOKO YAKUHIN INDUSTRIY CO., LTD) 26 Janvier 1983 voir le document en entier ---	1-8
A	FR,A,2 618 072 (L'OREAL) 20 Janvier 1989 voir le document en entier ---	1-8
A	EP,A,0 566 495 (PIERRE FABRE SANTE) 20 Octobre 1993 voir le document en entier -----	1-8

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux mesures de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR 95/00974

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP-A-0070525	26-01-83	JP-B- 1031485	26-06-89
		JP-C- 1547537	28-02-90
		JP-A- 58015909	29-01-83
		CA-A- 1174601	18-09-84

FR-A-2618072	20-01-89	LU-A- 86945	08-03-89
		BE-A- 1002690	07-05-91
		CH-A- 674930	15-08-90
		GB-A, B 2208149	08-03-89

EP-A-0566495	20-10-93	FR-A- 2690048	22-10-93
		OA-A- 9876	15-09-94
		US-A- 5441980	15-08-95
